

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/003531

International filing date: 01 April 2005 (01.04.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 04/03534
Filing date: 05 April 2004 (05.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 July 2005 (14.07.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **23 MARS 2005**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*04

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 @ W / 191203

REMISE DES PIÈCES

DATE **5 AVRIL 2004**
LIEU **75 INPI PARIS 34 SP**

N° D'ENREGISTREMENT **0403534**

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE **05 AVR. 2004**
PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier

(facultatif)

3H266690/2.PH

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

"Nouvelle utilisation thérapeutique de la molsidomine et de ses
sels pharmaceutiquement acceptables"

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

THERABEL PHARMACEUTICALS LIMITED

Prénoms

Forme juridique

Société Anonyme

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

DUBLIN ROAD

Code postal et ville

LOUGHREA CO GALWAY

Pays

IRLANDE

Nationalité

Irlandaise

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»Remplir impérativement la 2^{ème} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE **5 AVRIL 2004**

LIEU **75 INPI PARIS 34 SP**

N° D'ENREGISTREMENT

0403534

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

3H266690/2.PH

DB 540 W / 191203

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		CABINET BEAU DE LOMENIE
Nationalité		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	158, Rue de l'Université
	Code postal et ville	75131 40 PARIS CEDEX 07
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01.44.18.89.00
N° de télécopie (facultatif)		01.44.18.04.23
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="text"/>
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
Philippe HUBERT CPI N° 94-0308 		

La présente invention a pour objet une nouvelle utilisation thérapeutique de la molsidomine et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment sous une forme galénique orale à libération prolongée, efficace pendant 24 heures, dans la prévention ou le
5 traitement de l'athérosclérose.

L'athérosclérose est une affection progressive des artères qui compromet l'irrigation sanguine des organes situés en aval. Ainsi, les plaques d'athérome qui apparaissent sur la paroi des artères coronaires peuvent entraîner une restriction de l'irrigation du cœur (ischémie)
10 pouvant conduire à un infarctus du myocarde, principale cause de décès dans les pays industrialisés.

Des facteurs de risque tels que l'hypercholestérolémie ou l'hypertension stimulent la formation de lésions athérosclérotiques.

Dans le cas de l'hypercholestérolémie, le mécanisme conduisant à
15 la formation de ces lésions peut être résumé comme suit.

Des lipoprotéines de basse densité (généralement dénommées LDL) s'accumulent dans l'intima (paroi intérieure de l'artère) où elles sont oxydées en Ox-LDL.

La présence de ces molécules oxydées dans l'intima entraînent la
20 synthèse et l'expression de molécules d'adhésion telles que l'ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) et le VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) à la surface de l'endothélium.

Ces molécules d'adhésion ont la propriété de fixer les monocytes provenant de la circulation sanguine, lesquels s'infiltrant dans la paroi
25 vasculaire et se transforment en macrophages.

Ces macrophages absorbent les Ox-LDL (phagocytose) et se transforment ainsi lentement en cellules spumeuses saturées de lipides. Par ailleurs, ces macrophages libèrent des cytokines qui provoquent une réaction inflammatoire locale, laquelle favorise un recrutement encore plus
30 important de monocytes.

Les cellules musculaires lisses se multiplient et migrent dans l'intima. Elles y sécrètent du collagène, des fibres élastiques et des protéoglycanes conduisant à un épaississement progressif des lésions.

Les cellules spumeuses synthétisent aussi un facteur tissulaire qui
35 participe au dépôt de fibrines dans la plaque athéromateuse. Il en résulte des lésions endothéliales de plus en plus sévères.

Il résulte de ce qui précède que les molécules d'adhésion et en particulier l'ICAM-1 interviennent dans le processus de formation des lésions athérosclérotiques.

5 En effet, l'ICAM-1 est fortement surexprimé sur l'endothélium recouvrant les plaques athéromateuses dans les artères coronaires et les carotides humaines.

Des études cliniques récentes indiquent que la sévérité de l'athérosclérose est corrélée avec le taux d'ICAM-1 soluble (ci-après ICAM-1s). Par ailleurs, dans des modèles athérosclérotiques de souris, on a observé que la déplétion en ICAM-1s conduit à un rôle protecteur contre la progression de l'athérosclérose.

De ce fait, l'abaissement des taux d'ICAM-1 soluble semble constituer un moyen efficace pour restaurer les fonctions endothéliales normales et pour prévenir et/ou ralentir la progression de l'athérosclérose.

15 On sait, par ailleurs, que la molsidomine est un composé particulièrement utile dans le traitement préventif de la crise angineuse sous toutes ses formes, qui agit en provoquant une relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire, et une inhibition des phases précoces de l'activation plaquettaire.

20 La molsidomine a d'abord été commercialisée essentiellement :

- sous forme de comprimés sécables à libération immédiate dosés à 2 mg et 4 mg, généralement administrés trois fois par jour dans le traitement de l'angor d'effort, et quatre fois par jour dans le traitement de l'angor de repos et de l'angor d'effort sévère ; puis

25 - sous forme de comprimés à libération prolongée dosés à 8 mg, destinés à être administrés deux fois par jour pour un traitement prophylactique et au long cours de l'angine de poitrine.

Plus récemment, la molsidomine a été commercialisée (notamment sous la dénomination Coruno® en Belgique) sous la forme d'une composition orale solide à libération prolongée, efficace pendant 24 heures et dosée à 16 mg, pour la prévention et le traitement chronique au long cours de l'angine de poitrine stable. L'efficacité et la tolérance de cette composition ont été démontrées chez un grand nombre de patients dans des études de courtes et de longues durées.

35 C'est dans ce contexte qu'il a été découvert, de façon surprenante et tout à fait inattendue, que la molsidomine, notamment sous la forme

d'une composition orale solide à libération prolongée, efficace pendant 24 heures, permettait de restaurer les fonctions endothéliales et de ce fait de prévenir les processus physiopathologiques conduisant à l'athérosclérose, et/ou d'en ralentir la progression.

5 Plus précisément, il a été découvert que l'administration journalière d'une telle forme galénique de molsidomine entraîne une diminution sensible de la quantité d'ICAM-1 soluble circulant, lequel est considéré comme un biomarqueur de l'athérosclérose et qu'ainsi, outre ses propriétés anti-angineuses connues, la molsidomine permet d'inhiber la
10 fixation des monocytes sur l'endothélium et par conséquent d'assurer la restauration des fonctions endothéliales, et de prévenir et/ou ralentir la progression de l'athérosclérose.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention a pour objet l'utilisation de la molsidomine ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement
15 acceptables, notamment sous la forme d'une composition orale solide à libération prolongée efficace pendant 24 heures, pour la fabrication d'un médicament destiné à prévenir ou atténuer le développement de l'athérosclérose.

Dans le cadre de la présente invention, la molsidomine peut être
20 utilisée sous forme libre mais également sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, tel qu'en particulier un chlorhydrate.

Dans la description qui va suivre, on utilisera le terme molsidomine pour désigner aussi bien la forme libre que la forme salifiée de cette molécule.

25 D'une façon générale, dans le traitement de l'athérosclérose selon l'invention, la molsidomine sera administrée par voie orale, notamment sous forme de comprimés à libération prolongée, efficaces pendant 24 heures.

L'expression "efficace(s) pendant 24 heures" utilisée ici signifie que
30 la quantité de molsidomine libérée par la forme pharmaceutique utilisée est suffisante pour conduire à une concentration plasmatique thérapeutique d'au moins 5 ng/ml, et de préférence d'au moins 10 ng/ml de plasma, pendant une période d'environ 24 heures.

Les effets de la molsidomine dans le traitement de l'athérosclérose
35 sont particulièrement importants dans le cadre d'un traitement d'une

longue durée (6 mois au moins). Ces effets sont particulièrement remarquables sur des patients angineux stables.

Des résultats particulièrement intéressants dans le traitement de l'athérosclérose ont été obtenus selon l'invention par l'administration de comprimés à libération prolongée dosés à 16 mg correspondant à la spécialité pharmaceutique Coruno® commercialisée en Belgique.

Cette forme galénique et son procédé de fabrication ont été décrits dans la demande de brevet internationale WO 01/62256 incorporée ici par référence.

D'une façon générale, les formes galéniques de molsidomine décrites dans cette demande de brevet internationale sont essentiellement caractérisées en ce qu'elles présentent un taux de dissolution in vitro [mesuré spectrophotométriquement à 286 ou 311 nm selon la méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne, 3ème édition (ou U.S.P. XXIV) à 50 t.p.m. dans 500 ml d'un milieu HCl 0,1 N, à 37°C] de :

- 15 à 25 % de molsidomine libérée après 1 heure
- 20 à 35 % de molsidomine libérée après 2 heures
- 50 à 65 % de molsidomine libérée après 6 heures
- 75 à 95 % de molsidomine libérée après 12 heures
- > 85 % de molsidomine libérée après 18 heures
- > 90 % de molsidomine libérée après 24 heures,

le pic plasmatique de molsidomine obtenu in vivo se présentant dans les 2,5 à 5 heures, de préférence dans les 3 à 4 heures, suivant l'administration de ladite forme et ayant une valeur comprise entre 25 et 40 ng/ml de plasma.

Dans ce contexte, " le pic plasmatique de molsidomine obtenu in vivo " correspond à la concentration maximale moyenne de molsidomine trouvée dans le plasma d'au moins 10 volontaires en bonne santé.

Dans le cadre de la présente invention, toute forme galénique telle que décrite dans cette demande de brevet internationale WO 01/62256 peut être avantageusement utilisée.

D'une façon générale, ces formes galéniques permettent l'administration de molsidomine à des doses journalières comprises de préférence entre 14 et 24 mg, et de préférence encore entre 16 et 20 mg.

De telles formes galéniques de molsidomine, présentant un profil de libération sur 24 heures caractérisé par une absence de pics rapprochés et

de vallées trop marquées, s'avèrent particulièrement adaptées dans le traitement de l'athérosclérose, en garantissant une libération constante et stable de la molsidomine sur les sites touchés par l'athérosclérose.

Par conséquent, la libération relativement lente et constante de molsidomine sans pics plasmatiques marqués et rapprochés semble constituer une caractéristique importante pour obtenir l'effet recherché dans le traitement de l'athérosclérose.

L'utilisation de la molsidomine sous ces formes galéniques à libération prolongée est particulièrement intéressante dans la mesure où ce composé n'induit pas de tolérance et que sa sécurité d'emploi a été démontrée chez un grand nombre de patients.

Mise en évidence des effets de la molsidomine dans le traitement de l'athérosclérose

15

1. Caractéristiques de la population étudiée et schéma expérimental

Les effets favorables de la molsidomine dans le traitement de l'athérosclérose ont été mis en évidence par une étude clinique à long terme réalisée sur 172 patients présentant de l'angine de poitrine stable.

20

Cette étude a comporté 3 phases consécutives :

- une pré-étude de 7 jours sous placebo ;

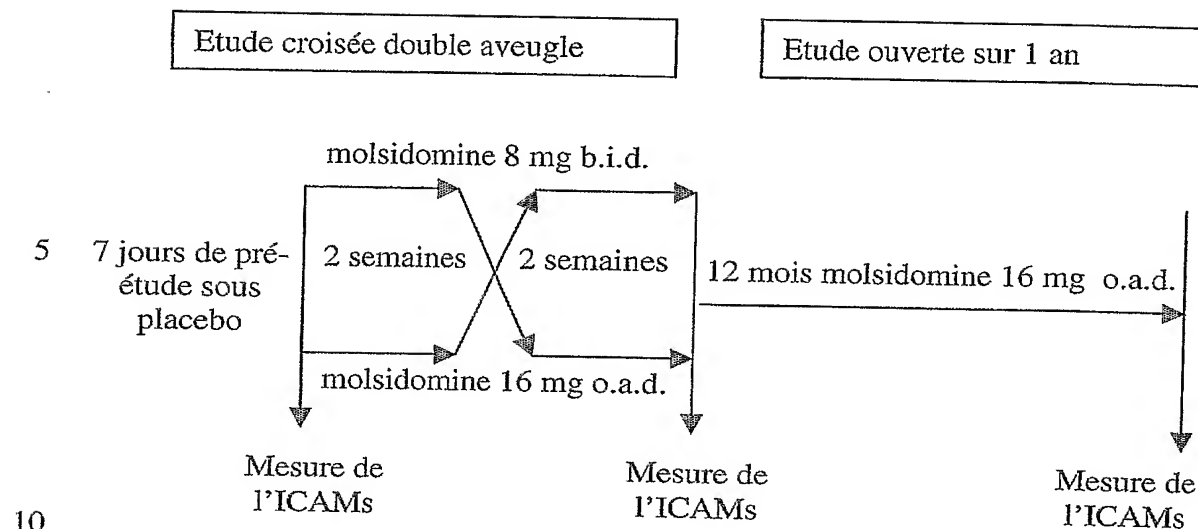
- une étude croisée, randomisée, double-aveugle et double-placebo de 4 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu en alternance (2 fois 2 semaines) une formulation à base de molsidomine dosée à 8 mg actuellement commercialisée en Belgique sous la dénomination Corvatar[®] (2 prises journalières) et une formulation à base de molsidomine dosée à 16 mg et efficace pendant 24 heures, actuellement commercialisée en Belgique sous la dénomination Coruno[®] (1 prise journalière) ;

30

- une étude de 12 mois pendant laquelle les 172 patients ont reçu une formulation à base de molsidomine dosée à 16 mg actuellement commercialisée en Belgique sous la dénomination Coruno[®].

Cette étude peut être représentée schématiquement de la façon suivante.

35



Dans ce schéma, et dans la description qui va suivre, l'abréviation "b.i.d" (pour "bis in die") est utilisée pour caractériser l'administration de la molsidomine 8 mg en deux prises journalières et l'abréviation "o.a.d" (pour "once a day") est utilisée pour caractériser l'administration de la molsidomine 16 mg en une prise journalière.

Il est à noter que durant la seconde phase de l'étude, l'utilisation concomitante d'autres médicaments anti-angineux était interdite, à l'exception du dinitrate d'isosorbide sublingual (s.l.) (ISDN) 5 mg en comprimés qui pouvait être consommé *ad libitum* pour soulager les symptômes de douleur angineuse.

Par ailleurs, durant la troisième phase de l'étude, l'utilisation concomitante de bêta-bloquants et/ou d'antagonistes calciques était autorisée, tandis que l'utilisation de nitrés oraux et du sildenafil était toujours interdite.

La molsidomine 16 mg o.a.d. devait être prise oralement chaque matin pendant un an.

L'étude a été entreprise selon les Directives sur la recherche clinique pour les médicaments anti-angineux fournis par le CPMP, selon les bonnes pratiques cliniques (étape 4) telles que mises en application dans la Communauté européenne.

Au cours de cette étude, on a noté la fréquence hebdomadaire des crises angineuses et la fréquence hebdomadaire de consommation de comprimés d'ISDN s.l. 5 mg.

Par ailleurs et surtout, les concentrations d'ICAM-1s ont été mesurées à l'issue de chacune des trois phases de l'étude, la première mesure constituant la ligne de base.

5 Plus précisément, les concentrations d'ICAM-1s ont été mesurées de la façon suivante.

Des échantillons de sang (5 ml) ont été prélevés dans des tubes non-héparinisés. Ces échantillons ont été conservés à température ambiante, puis ils ont été centrifugés. Le sérum a été séparé et immédiatement congelé à - 20°C jusqu'à l'analyse.

10 L'ICAM-1 circulant a été mesuré en utilisant un test ELISA disponible dans le commerce (R&D Systems Europe).

2. Analyses statistiques

15 Des statistiques descriptives (moyennes, écart-type et %) ont été utilisées pour caractériser la démographie et les autres paramètres de la population des patients de l'étude.

Des analyses de la variance pour mesures répétées, avec le temps comme critère de classification, suivies par des tests de Bonferroni post-hoc quand elles étaient significatives, ont été utilisées pour évaluer 20 l'évolution de la fréquence hebdomadaire des crises angineuses, de la consommation hebdomadaire de comprimés nitrés s.l. et des taux d'ICAMs circulants pendant les parties à court terme (deuxième phase) et à long terme (troisième phase) de l'étude.

Des tests t de Student ou des ANOVA à un critère de classification 25 ont été utilisés pour évaluer les effets du sexe, de la consommation d'alcool, des habitudes tabagiques et de l'utilisation concomitante de médicaments sur les taux d'ICAMs mesurés à l'issue de chaque phase de l'étude (ligne de base pré-étude sous placebo, après le traitement de quatre semaines et après le traitement d'une année).

30 Des analyses de la variance pour mesures répétées ont été utilisées pour évaluer les effets des mêmes facteurs de risque sur l'évolution des taux d'ICAM-1s.

Des coefficients de corrélation de Pearson ont été calculés pour 35 détecter des liens possibles entre les taux d'ICAM-1s et les variables démographiques continues ou les facteurs de risque. La même méthode a

été employée pour évaluer les corrélations entre les variations du taux d'ICAM-1s et les changements des facteurs de risque.

Par ailleurs, on a déterminé les quatre quartiles des changements de taux d'ICAM-1s après une année de traitement. Un test ANOVA à un critère de classification suivi, quand il est significatif, de tests de Bonferroni post-hoc ajustés, a été utilisé pour déterminer les effets des changements de taux d'ICAM-1s, dans les 4 catégories ainsi définies (4 quartiles) sur les changements observés (de la ligne de base à la fin du traitement d'une année) dans la fréquence hebdomadaire des crises angineuses et de consommation de comprimés d'ISDN.

3. Résultats

Les caractéristiques démographiques de la population à la ligne de base (issue de la pré-étude sous placebo), sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et ligne de base des patients ayant participé à l'étude

	N	Moyenne \pm ET ou %
Age (années)	172	56,2 \pm 8,3
Durée de l'angine (années)	172	4,4 \pm 4,5
Poids (kg)	172	77,7 \pm 12,0
Fréquence hebdomadaire des crises angineuses	107	3,7 \pm 3,8
Fréquence hebdomadaire de la consommation de comprimés d'ISDN	107	2,5 \pm 3,2
Pression sanguine diastolique (mmHg)	172	82,0 \pm 8,0
Pression sanguine systolique (mmHg)	172	131,2 \pm 15,1
Rythme cardiaque (battements/min)	172	76,6 \pm 11,0
ICAM-1s (ng/ml)	172	272 \pm 92
Sexe	172	
Hommes	117	68,0
Femmes	55	32,0
Habitudes tabagiques	172	
Non-fumeurs	81	47,1
Anciens fumeurs	59	34,3
Fumeurs	32	18,6
Traitement concomitant	172	
Pas d'autre médication anti-angineuse	116	67,4
Béta-bloquants	50	29,1

Antagoniste calcique	2	1,2
Les deux médicaments	4	2,3
Consommation d'alcool	172	
< 1 verre/jour	161	93,6
>= 1 verre/jour	11	6,4

ET = écart-type

Comme le montre le tableau 1, les patients de l'étude étaient âgés de $56,2 \pm 8,3$ ans (moyenne \pm écart-type), mâles en majorité (68,0 %) et avaient souffert d'angine de poitrine stable durant $4,4 \pm 4,5$ ans en moyenne.

Pendant la première phase de l'étude sous placebo, précédant les traitements actifs, les fréquences hebdomadaires de crises angineuses et de consommation de comprimés d'ISDN étaient respectivement de $3,7 \pm 3,8$ crises/semaine et $2,5 \pm 3,2$ comprimés/semaine.

Bien que la consommation concomitante de médicaments anti-angineux ait été autorisée pendant cette phase de l'étude, 67,4 % de patients n'ont pris aucun autre médicament que la molsidomine et 29,1 % des patients n'ont pris que des bêta-bloquants.

On a représenté à la figure 1 l'évolution de la fréquence hebdomadaire des crises angineuses et de la consommation de comprimés de nitrés sublinguaux pendant les deuxième et troisième phases de l'étude.

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm erreurs sur le moyenne (SEM); ANOVA pour mesures répétées, $p < 0,0001$; tests de Bonferroni post-hoc : ** comparaisons versus ligne de base, $p < 0,0001$; £ comparaison entre 4 semaines et un an, $p = 0,002$; NS comparaison entre 4 semaines et un an, $p = 0,105$.

Comme le montre la figure 1, des diminutions globales significatives de la fréquence hebdomadaire des crises angineuses et de la consommation de comprimés nitrés s.l. ont été mesurées ($p < 0,0001$; ANOVA) au cours de l'étude.

Pour la fréquence des crises angineuses, les différences étaient significatives entre la ligne de base et le traitement de 4 semaines ($p < 0,0001$; Bonferroni) ainsi qu'entre la ligne de base et le traitement d'un an ($p < 0,0001$; Bonferroni). Les différences étaient également significatives entre le traitement de 4 semaines et le traitement d'un an ($p = 0,002$; Bonferroni).

Pour la consommation de comprimés nitrés s.l., les différences étaient significatives entre la ligne de base et le traitement de 4 semaines ($p < 0,0001$; Bonferroni) ainsi qu'entre la ligne de base et le traitement d'un an ($p < 0,0001$; Bonferroni).

- 5 On a présenté dans le tableau 2 ci-après, les concentrations d'ICAM-1s (ng/ml) mesurées pendant les parties à court terme (deuxième phase) et à long terme (troisième phase) de l'étude, afin de déterminer notamment l'influence du sexe, de la consommation d'alcool, des habitudes tabagiques et des médicaments concomitants, sur l'évolution
10 des taux d'ICAM-1s circulants.

Tableau 2. Evolution des concentrations d'ICAM-1s (ng/ml) pendant les parties à court terme et à long terme de l'étude et influence du sexe, de la consommation d'alcool, des habitudes tabagiques et des médicaments concomitants

	N	Ligne de base pré-étude sous placebo	4-semaines double- aveugle	Un an ouvert		ANOVA Valeur p (effet du temps)	ANOVA Valeur p (interaction temps-groupe)
				Moyenne \pm ET	Moyenne \pm ET		
Tous les patients	172	272 \pm 92	274 \pm 87	246 \pm 99 [£]		<0,0001	NA
Sexe							
Hommes	117	264 \pm 70	264 \pm 58	236 \pm 62 [£]		<0,0001	0,914
Femmes	55	291 \pm 126	293 \pm 128	267 \pm 149 ^{**} / [£]		0,001	
Consommation d'alcool							
< 1 verre/jour	161	273 \pm 94	276 \pm 89	249 \pm 102 [£] / [£]		<0,0001	0,149
\geq 1 verre/jour	11	258 \pm 63	242 \pm 38	202 \pm 25 ^{**} / ^{**}		0,003	
Habitudes tabagiques							
Non-fumeurs	81	265 \pm 86	262 \pm 74	233 \pm 70 [£] / [£]		<0,0001	0,192
Anciens fumeurs	59	270 \pm 71	277 \pm 67	243 \pm 63 ^{**} / [£]		<0,0001	
Fumeurs	32	295 \pm 133	297 \pm 138	282 \pm 180		0,337	
Médication concomitante							
Rien	78	280 \pm 117	276 \pm 112	251 \pm 132 [£] / [£]		<0,0001	0,598
Statines	38	268 \pm 74	277 \pm 70	250 \pm 79 ^{NS} / ^{***}		<0,0001	
Béta-bloquants	30	276 \pm 64	281 \pm 58	243 \pm 51 [£] / [£]		<0,0001	
Les deux médicaments	20	246 \pm 51	247 \pm 45	222 \pm 36		0,115	

5 */* = probabilité statistique versus ligne de base / versus résultats à 4-semaines; tests de Bonferroni post-hoc

* = p<0,05; ** = p<0,01; *** = p=0,001; £ = p<0,0001; NS = non significatif p>0,05; NA = non applicable ; ET = écart-type

Comme le montre le tableau 2, le traitement de 4 semaines avec la molsidomine (16 mg o.a.d ou 8 mg b.i.d.) n'a eu aucun effet sur les taux d'ICAM-1s circulants.

5 Cependant après 12 mois de prise quotidienne de molsidomine 16 mg o.a.d., les taux d'ICAM-1s étaient sensiblement ($p < 0,0001$) plus bas (environ 10 %), comparés aux valeurs de la ligne de base avant l'étude croisée.

10 Les taux d'ICAM-1s circulants tendaient à être plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Cependant, l'interaction avec le sexe était non significative ($p = 0,914$) par ANOVA, indiquant que la diminution d'ICAM-1s pendant le traitement d'une année avec la molsidomine était globalement parallèle pour les deux sexes.

15 Les consommateurs d'alcool avaient tendance à présenter des taux d'ICAM-1s plus bas que les non consommateurs d'alcool. Toutes les différences étaient non significatives et l'évolution du taux d'ICAM-1s pendant le traitement d'une année était globalement parallèle dans les deux groupes ($p = 0,149$).

20 Les fumeurs avaient tendance à avoir des taux d'ICAM-1s plus élevés que les non-fumeurs ou que les anciens fumeurs mais à nouveau, l'évolution du taux d'ICAM-1s était globalement la même quelque soient les habitudes tabagiques ($p = 0,192$).

25 L'utilisation de médicaments concomitants tels que les statines, les bêta-bloquants ou les deux combinés n'avait aucune influence sur le taux d'ICAM-1s. Toutes les différences étaient non significatives et l'évolution du taux d'ICAM-1s était indépendante du type de médicament concomitant absorbé pendant la période d'une année de traitement ($p = 0,598$).

30 À la ligne de base, il n'y avait aucune corrélation entre les concentrations d'ICAM-1s et les facteurs démographiques ou les facteurs de risque tels que l'âge ($r = -0,068$), le poids ($r = -0,079$), la durée de l'angine stable ($r = 0,042$), la fréquence hebdomadaire des crises angineuses ($r = 0,137$), la fréquence hebdomadaire de la consommation de comprimés d'ISDN s.l. ($r = 0,124$), la pression artérielle diastolique ($r = 0,051$), la pression artérielle systolique ($r = 0,097$) ou la fréquence
35 cardiaque ($r = 0,176$).

Les mêmes conclusions pourraient être tirées en ce qui concerne les corrélations entre les variations de taux d'ICAM-1s et les changements des facteurs démographiques et des facteurs de risque après un traitement d'une année avec la molsidomine (données non présentées).

5 On a représenté à la figure 2, la diminution de la fréquence hebdomadaire de la consommation de comprimés d'ISDN en fonction de la variation du taux d'ICAM-1s circulant après un traitement d'une année avec la molsidomine 16 mg o.a.d. ; les 4 catégories des changements d'ICAM-1s correspondent aux 4 quartiles de la distribution.

10 Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm erreurs sur la moyenne (SEM); ANOVA $p = 0,031$; * tests de Bonferroni post-hoc $p=0,038$.

15 La figure 2, avec la distribution en quatre quartiles des changements des taux d'ICAM-1s pendant la troisième phase de l'étude montre que l'effet du changement du taux d'ICAM-1s sur l'évolution de la fréquence de la consommation de comprimés d'ISDN s.l. était significatif ($p=0,031$).

20 Les tests de Bonferroni post-hoc ont démontré que la diminution de la consommation d'ISDN entre le début et la fin de la troisième phase de l'étude (12 mois plus tard) était plus prononcée dans le groupe présentant la plus grande diminution d'ICAM-1s (4ème quartile de distribution) ($p=0,038$).

25 La même tendance a été mesurée pour le changement de la fréquence hebdomadaire des crises angineuses mais les différences entre les 4 quartiles des changements d'ICAM-1s étaient non significatives ($p=0,072$) (données non présentées).

4. Discussion

30 La présente étude a permis d'évaluer chez les patients présentant de l'angine de poitrine stable l'effet d'une courte période (4 semaines) et d'une longue période (une année) de traitement avec la molsidomine 16 mg o.a.d.

35 Les résultats obtenus montrent de façon surprenante qu'après une administration d'un an de cette forme galénique, les effets anti-angineux significatifs, déjà mesurés après un traitement de 4 semaines, persistent, et que les taux d'ICAM-1s circulants, marqueur pro-inflammatoire du

dysfonctionnement endothélial et cible thérapeutique potentielle dans la pathologie de l'athérosclérose, sont sensiblement réduits.

5 Au début de l'étude, après une période pré-étude sous placebo de sept jours, les taux d'ICAM-1s étaient comparables aux valeurs obtenues dans d'autres études chez les patients souffrant d'une maladie coronaire cardiaque ou d'une angine stable. Les femmes et les fumeurs avérés avaient tendance à avoir des taux plus élevés que les hommes et les non-fumeurs ou anciens fumeurs, confirmant les observations d'études antérieures.

10 Le traitement à court terme (4 semaines) avec la molsidomine n'a entraîné aucun effet sur les taux d'ICAM-1 circulants. Chez ces patients présentant de l'angine stable, l'efficacité du traitement anti-angineux de 4 semaines était cependant significative étant donné que le nombre de crises angineuses et la consommation de nitrés sublinguaux ont diminué.

15 Après 12 mois de prise quotidienne de molsidomine 16 mg o.a.d., les taux d'ICAM-1s étaient sensiblement plus bas. Cette diminution était indépendante d'autres paramètres tels que le sexe, la consommation d'alcool, les habitudes tabagiques ou la médication concomitante. Après un an, les effets anti-angineux de la molsidomine étaient maintenus ou même améliorés et la diminution la plus prononcée de la consommation de nitrés sublinguaux a été observée chez les patients qui avaient la plus grande diminution des taux d'ICAM-1s (4ème quartile).

20 En conclusion, la réduction du marqueur ICAM-1s après un traitement quotidien d'un an avec la molsidomine 16 mg o.a.d. indique que ce composé, en plus de sa fonction anti-angineuse, favorise un état moins activé de l'endothélium et, de ce fait, permet de prévenir et/ou ralentir la progression de l'athérosclérose notamment chez les patients

25 présentant de l'angine de poitrine stable.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation de la molsidomine ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment sous la forme d'une composition orale solide à libération prolongée efficace pendant 24 heures, pour la fabrication d'un médicament destiné à prévenir ou atténuer le développement de l'athérosclérose.

2. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition orale solide à libération prolongée efficace pendant 24 heures caractérisée en ce que ladite composition présente un taux de dissolution in vitro [mesuré spectrophotométriquement à 286 ou 311 nm selon la méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne, 3ème édition (ou U.S.P. XXIV) à 50 t.p.m. dans 500 ml d'un milieu HCl 0,1 N, à 37°C] de :

- 15 à 25 % de molsidomine libérée après 1 heure
- 20 à 35 % de molsidomine libérée après 2 heures
- 50 à 65 % de molsidomine libérée après 6 heures
- 75 à 95 % de molsidomine libérée après 12 heures
- > 85 % de molsidomine libérée après 18 heures
- > 90 % de molsidomine libérée après 24 heures,

le pic plasmatique de molsidomine obtenu in vivo se présentant dans les 2,5 à 5 heures, de préférence dans les 3 à 4 heures, suivant l'administration de ladite forme et ayant une valeur comprise entre 25 et 40 ng/ml de plasma.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la composition orale solide précitée comporte, par unité de dosage destinée à être administrée de façon journalière, entre 14 et 24 mg et de préférence encore entre 16 mg de molsidomine.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite composition orale solide précitée est administrée dans le cadre d'un traitement à long terme supérieur à 6 mois.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ladite composition orale solide précitée est administrée à des patients souffrants d'angine de poitrine.

REVENDICATIONS

1. Utilisation de la molsidomine ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment sous la forme d'une composition orale solide à libération prolongée efficace pendant 24 heures, pour la fabrication d'un médicament destiné à prévenir ou atténuer le développement de l'athérosclérose.

2. Utilisation selon la revendication 1 d'une composition orale solide à libération prolongée efficace pendant 24 heures caractérisée en ce que ladite composition présente un taux de dissolution in vitro, mesuré spectrophotométriquement à 286 ou 311 nm selon la méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne, 3ème édition (ou U.S.P. XXIV) à 50 t.p.m. dans 500 ml d'un milieu HCl 0,1 N, à 37°C, de :

- 15 à 25 % de molsidomine libérée après 1 heure
- 20 à 35 % de molsidomine libérée après 2 heures
- 50 à 65 % de molsidomine libérée après 6 heures
- 75 à 95 % de molsidomine libérée après 12 heures
- > 85 % de molsidomine libérée après 18 heures
- > 90 % de molsidomine libérée après 24 heures,

le pic plasmatique de molsidomine obtenu in vivo se présentant dans les 2,5 à 5 heures, de préférence dans les 3 à 4 heures, suivant l'administration de ladite forme et ayant une valeur comprise entre 25 et 40 ng/ml de plasma.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la composition orale solide précitée comporte, par unité de dosage destinée à être administrée de façon journalière, entre 14 et 24 mg et de préférence 16 mg de molsidomine.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite composition orale solide précitée est administrée à des patients souffrants d'angine de poitrine.

1/1

FIG.1

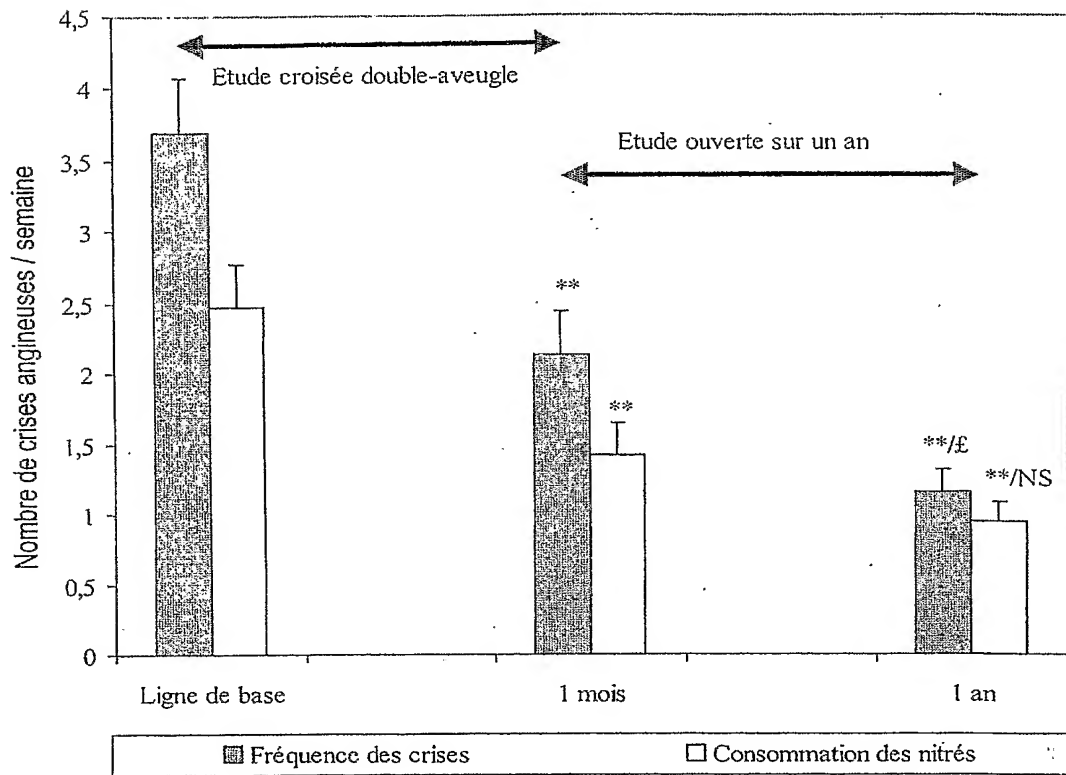
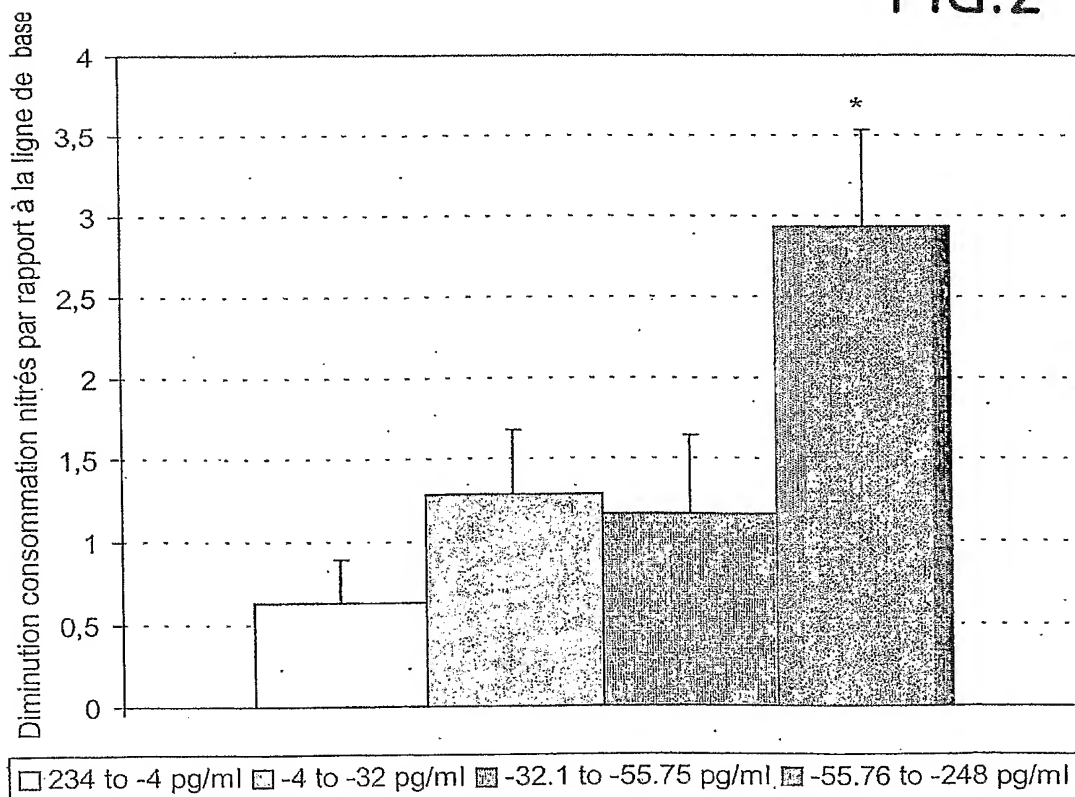


FIG.2





DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260699

Vos références pour ce dossier
(facultatif)

3H266690 0002 FR PH/SB

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

0403534

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Nouvelle utilisation thérapeutique de la molsidomine et de ses sels pharmaceutiquement acceptables

LE(S) DEMANDEUR(S) :

THERABEL PHARMACEUTICALS LIMITED

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom		GECZY	
Prénoms		Jozsef-Michel	
Adresse	Rue	21/6, avenue Wolvendael	
	Code postal et ville	1180	BRUXELLES (Belgique)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
 (Nom et qualité du signataire)

 Paris, le 26 mai 2004
 Philippe HUBERT
 CPI- 94-0308



